

Toxicidad crónica inducida por la radioterapia: magnitud del problema, prevención y tratamiento

F. PUEBLA

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Los resultados de los pacientes con cáncer tratados con radioterapia han mejorado sustancialmente con el paso de los años. Asimismo, una proporción significativa tiene efectos secundarios tardíos como consecuencia de la radioterapia, lo que afecta a su calidad de vida. Los avances en el conocimiento de los mecanismos que producen la toxicidad radioinducida pueden ayudarnos en su prevención o tratamiento. Las nuevas técnicas de irradiación, como la imagen guiada, la radioterapia de intensidad modulada, las partículas pesadas y los tratamientos estereotáxicos, pueden permitir la escalada de dosis y reducir la toxicidad tardía.

PALABRAS CLAVE: Toxicidad tardía. Radioterapia. Radioprotectores.

INTRODUCCIÓN

Los objetivos del tratamiento radioterápico son conseguir el máximo control de la enfermedad y evitar o disminuir la aparición de efectos secundarios en los tejidos sanos. Los efectos secundarios de la radioterapia se han dividido tradicionalmente en agudos (durante el tratamiento y hasta 90 días tras su finalización) y tardíos (a partir de los 90 días). En la actualidad se considera que el daño producido por la radioterapia es un fenómeno continuo que arranca con el inicio del tratamiento radioterápico y que continúa durante el seguimiento del paciente.

La toxicidad crónica ha sido habitualmente infravalorada y no ha tenido representación adecuada en estudios prospectivos, que suelen recoger fundamentalmente la toxicidad aguda. Emami y cols. publicaron en 1991 el primer documento de consenso sobre tolerancias dosis/volumen en órganos de riesgo (1). Bentzen y cols. publi-

ABSTRACT

Outcomes for patients with cancer undergoing radiation therapy have improved substantially over time. Additionally, a significant proportion have late side effects as a result of radiotherapy, which impairs their quality of life. Advances in the understanding of the mechanisms of radiation toxicity can help to prevent or treat radiation therapy-induced side effects. New radiation techniques such as image guidance, intensity modulated radiotherapy, heavy particles and stereotactic treatments, have enabled to escalate therapy and reduce late toxicity.

KEY WORDS: Late toxicity. Radiotherapy. Radioprotectors.

caron en 2010 los datos correspondientes a los tratamientos realizados con RTE 3D (2). En los últimos años existe un interés creciente en la toxicidad tardía, con un aumento de publicaciones sobre supervivientes duraderos y sus secuelas.

Las escalas de toxicidad atribuibles a la radioterapia se han modificado de forma significativa con el paso de los años. En 1983 el Instituto Nacional del Cáncer estadounidense (NCI, en su sigla en inglés) publicó los Common Toxicity Criteria (CTC) para la valoración exclusiva de la toxicidad por quimioterapia. En 1984 el grupo constituido por el European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) diferencian la toxicidad aguda y crónica debidas exclusivamente a la radioterapia, con el análisis de 30 criterios. A diferencia de la escala CTC, la valoración se realiza por órganos y no por efecto adverso. Posteriormente, en el año 1995 la RTOG/

EORTC introdujo la escala LENT-SOMA, que incluía 152 criterios para analizar la toxicidad tardía de la radioterapia. En 2003 se publicó la tercera versión de los CTC (CTCAE v3.0), que evalúa la toxicidad que aparece con todas las modalidades de tratamiento (cirugía, quimioterapia y radioterapia), analiza un total de 570 criterios y no establece separación temporal estricta entre toxicidad aguda y tardía. En la actualidad disponemos de la 4.^a versión del CTCAE (3), que ha desplazado a las escalas LENT-SOMA y RTOG. Recientemente la sintomatología de la escala CTCAE se ha adaptado para el uso por el propio paciente (4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exposición a las radiaciones ionizantes produce respuestas inmunitarias e inflamatorias que juegan un papel fundamental en la aparición de los efectos secundarios agudos y tardíos. La afectación del ADN, la muerte celular y el daño a algunos órganos como las mitocondrias activan la respuesta inmunitaria y la secreción de mediadores inflamatorios como las citoquinas, que facilitan el establecimiento de la fibrosis intersticial. La toxicidad de la radioterapia en los tejidos de respuesta tardía parece deberse principalmente a alteraciones vasculares y al depósito de colágeno que causa la fibrosis posradioterapia.

Entre los factores implicados en la toxicidad crónica por radioterapia se encuentran los dependientes del tratamiento y los dependientes del paciente. Entre los primeros se encuentran la dosis total, la dosis por fracción, el volumen de irradiación y la integración de otros tratamientos, como cirugía y quimioterapia. Entre los dependientes del paciente, se encuentran la posible coexistencia de otras patologías, como enfermedades del tejido conectivo, diabetes *mellitus*, trastornos de la microcirculación y determinados patrones genéticos.

A continuación se revisarán algunas de las manifestaciones clínicas de la toxicidad crónica inducida por la radioterapia.

SEGUNDOS TUMORES

La supervivencia a cinco años tras un diagnóstico de cáncer infantil supera el 80%. Los efectos secundarios y el desarrollo de segundos tumores afectan a la calidad de vida del niño superviviente.

La protonterapia presenta la ventaja dosimétrica de una menor irradiación del tejido sano circundante con una posible traducción clínica en una disminución tanto de la toxicidad tardía como de la aparición de segundos tumores en los supervivientes duraderos.

Un estudio fase II (5) realizado con 59 pacientes diagnosticados de meduloblastoma tratados con protonterapia

se publicó en el año 2016. Todos los pacientes recibieron quimioterapia. La dosis de irradiación craneoespinal fue de 23,4 Gy, con una sobreimpresión de hasta 54 Gy. La mediana de seguimiento fue de 7 años. La incidencia de toxicidad auditiva G3-4 a 3 años fue del 12% (IC 95%, 4-25) y a 5 años fue del 16% (IC 95%, 6-29). Con un seguimiento de 5,2 años, el coeficiente intelectual disminuyó en 1,5 puntos al año (IC 95%, 0,9-2,1). La incidencia de cualquier déficit neuroendocrino a 5 años fue del 55% (IC 95%, 41-67) y el más frecuente fue el déficit de hormona de crecimiento. No se objetivaron las toxicidades tardías observadas en pacientes tratados con fotones, como las toxicidades cardiopulmonares o gastrointestinales (GI).

Un informe del *Estudio sobre supervivientes de cáncer infantil*, publicado en 2010, comunicó una incidencia acumulada de segundas neoplasias malignas a 30 años del 7,9% (6). En el análisis multivariante, el sexo femenino y el tratamiento radioterápico se asociaron con un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Es importante señalar que la incidencia de segundas neoplasias no se estabiliza con el tiempo, ya que a los 55 años la incidencia acumulada de una nueva neoplasia maligna es del 16%. En la actualidad, tenemos información limitada sobre la aparición de segundos tumores en pacientes tratados con protonterapia. Los datos de un estudio retrospectivo japonés (7) publicado en 2017 muestran que las tasas acumuladas a 10 años de segundos tumores fuera del campo de irradiación fueron del 5% y del 0% dentro del campo, por lo que se sugirió que la terapia de protones puede reducir el riesgo de malignidad inducido por el tratamiento radioterápico.

Para poder establecer más conclusiones sobre la protonterapia, necesitamos ensayos prospectivos aleatorizados con mayor tiempo de seguimiento que la comparen con otras formas de irradiación externa.

CÁNCER DE MAMA

En 2017 fue publicado un metaanálisis (8) que incluyó 13 estudios con 8189 pacientes afectados de cáncer de mama de estadios T1-2N1 o carcinoma *in situ*, y se comparó fraccionamiento convencional (FC) con fraccionamiento acelerado (FA). Con una mediana de seguimiento de 3 años para la evaluación de la toxicidad tardía, no se encontraron diferencias en el resultado estético (RR 0,95; IC 95%, 0,81-1,12, $I^2 = 54\%$).

El resultado actualizado de la revisión Cochrane, publicado en 2016(9), que incluyó un total de 8228 pacientes afectadas de cáncer de mama precoz tratadas en 9 estudios aleatorizados, mostró que la dosis/fracción > 2 Gy no afectaba a la toxicidad subcutánea tardía (RR 0,93; IC 95%, 0,83-1,05; $p = 0,24$). Asimismo, el fraccionamiento > 2 Gy/día no afectó a la toxicidad cutánea tardía (RR 1,09; IC 95%, 0,60-1,99; $p = 0,77$).

Un mejor resultado se observó con el FA en comparación con FC, con una disminución en la aparición de telangiectasias (RR 0,68; IC 95%, 0,52-0,91; $p = 0,009$).

Recientemente se ha publicado un metaanálisis (10) que incluyó la revisión de la toxicidad tardía de 1565 pacientes tratados mediante irradiación parcial acelerada con técnica de multicatéter. Destacó la aparición de fibrosis (32%) y telangiectasias (14%) respecto al resto de complicaciones ($p < ,0001$).

Existen datos contradictorios sobre el posible riesgo de complicaciones cardíacas tras tratamiento radioterápico. Un metaanálisis publicado en 2017 (13) incluyó 39 estudios con 1191371 pacientes afectadas de cáncer de mama. Las pacientes que recibieron radioterapia en el lado izquierdo, en comparación con las que lo recibieron en el lado derecho, experimentaron mayor riesgo de enfermedad coronaria (RR 1,29; IC 95%, 1,13-1,48) y muerte cardíaca (RR 1,22; IC 95%, 1,08-1,37). Estos datos se refieren a pacientes tratados a partir de 1966 con técnicas radioterápicas obsoletas en la actualidad. Sin embargo, conocemos que las técnicas modernas de irradiación han disminuido estos riesgos. En 2016 se publicó el estudio de Wright (14), que incluyó 66687 pacientes tratadas con tumorectomía e irradiación adyuvante. El 50,8% fueron mamas izquierdas y el 49,2% fueron mamas derechas. La mediana de seguimiento fue de 15 años. La tasa de mortalidad cardíaca a los 5, 10 y 15 años de seguimiento fue de 1,5, 4,3 y 7,7% en los cánceres de mama izquierda y de 1,6, 4,4 y 8% en los de mama derecha ($p = 0,435$). Por lo tanto, la irradiación externa del cáncer de mama izquierda no aumentó la mortalidad de causa cardíaca.

En la planificación del tratamiento radioterápico del cáncer de mama es muy importante no aceptar histogramas dosis-volumen (HDV) que sobrepasen las dosis de tolerancia en órganos de riesgo como el corazón. En casos muy concretos en los que el HDV no sea adecuado, tenemos la alternativa de la planificación con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) u otras técnicas. En los últimos años se han desarrollado estrategias de prevención de cardiotoxicidad, como el posicionamiento en prono y las técnicas de inspiración profunda y de *gating*.

En la actualidad existe un creciente interés en la investigación molecular de la radiogenómica del cáncer de mama. Un porcentaje pequeño de pacientes desarrolla epitelitis severas G3-4 debidas a determinados patrones genéticos, y así han podido identificarse fenotipos radiosensibles. Un estudio publicado en 2009 (15) analiza polimorfismos en genes implicados en la reparación del ADN y encuentra variantes de p53 que se asocian con un riesgo aumentado de toxicidad cutánea tardía tipo telangiectasia (OR 1,97; IC 95%, 1,11-3,52).

Un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Francia (16) analiza el RILA (*radiation induced CD8T-lymphocyte apoptosis*) como predictor de fibrosis mamaria tras tratamiento radioterápico. Se analiza-

ron 456 pacientes tratados con cirugía conservadora y radioterapia adyuvante. Con una media de seguimiento de 38,6 meses, no se observó fibrosis mamaria de grado ≥ 3 en pacientes con RILA $> 12\%$. Se concluye que RILA predice el riesgo de fibrosis mamaria.

CÁNCER DE PULMÓN

Un estudio publicado en 2011 (17) engloba 528 pacientes afectados de carcinoma no microcítico pulmonar de estadios III y II inoperables incluidos en 4 ensayos de RTOG de radioquimioterapia concomitante. Se realizó hiperfraccionamiento (HF) (69,6 Gy a 1,2 Gy) en tres de los ensayos y FC (63 Gy) en uno de los ensayos. Los objetivos principales fueron la esofagitis aguda y la toxicidad pulmonar tardía. Tras 1,4 años de seguimiento, los resultados objetivan toxicidad pulmonar tardía en el 57% de los pacientes, con un 18% de grado ≥ 3 asociada fundamentalmente a los pacientes tratados con hiperfraccionamiento (21% frente a 13%, OR 1,73, $p = ,03$).

En 2015 se publicó el estudio de fase III RTOG 0617(18), que aleatorizó 544 pacientes afectados de carcinoma no microcítico pulmonar de estadios IIIA o IIIB con el objetivo de analizar el posible beneficio de 60 Gy frente a escalada de dosis a 74 Gy con FC. La mediana de seguimiento fue de 22,9 meses. No se objetivaron diferencias significativas en la toxicidad grado ≥ 3 . La esofagitis severa fue mayor en el grupo de 74 Gy que en el de 60 Gy (21% frente a 7%, $p < 0,0001$). Se sugirió que V5 corazón (porcentaje de corazón que recibe ≥ 5 Gy) y V30 corazón fueron factores predictores de supervivencia.

El hipofraccionamiento (HipoF) se ha empleado en el tratamiento de los carcinomas pulmonares no microcíticos localmente avanzados. En 2017 se publicó un metaanálisis (19) con 1211 pacientes incluidos en 6 ensayos. Se comparó HipoF frente a FC. Los resultados indicaron que el HipoF redujo el riesgo de toxicidad esofágica del 13% al 24% (OR 0,32; IC 95%, 0,19-0,54, $p < 0,0001$) y redujo el riesgo de neumonitis en un 2% (OR 0,58; IC 95%, 0,34-0,99, $p = 0,05$).

También se ha utilizado el HF o FA en el tratamiento del carcinoma pulmonar. En 2012 se publicó un metaanálisis (20) que incluyó a 685 pacientes afectados de carcinoma pulmonar microcítico y 2000 pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico. Se comparó la toxicidad tardía del FC frente a FA: pulmonar (15% frente a 16%, OR 1,07, IC 95%, 0,73-1,56, $p = 0,73$), esofágica (3% frente a 4%; OR 1,24, IC 95%, 0,61-2,56, $p = 0,55$), cardíaca (1% frente a 1%; OR 1,49, IC 95%, 0,40-5,60, $p = 0,55$). Los resultados indicaron que la RT modificada no tuvo impacto en la toxicidad tardía.

El metaanálisis de Palma publicado en el año 2013 englobaba los datos de 1082 pacientes afectados de cáncer pulmonar no microcítico tratados con radioquimioterapia

concomitante con intención radical. La dosis media de irradiación fue de 65 Gy. El 91% de los pacientes recibió regímenes que incluían cisplatino. La mediana de seguimiento fue de 2,1 años. Los resultados identificaron V60 como el principal predictor de esofagitis grado 2-3. Un V60 < 0,07% se asocia con un bajo riesgo de esofagitis radica, mientras que V60 > 17% se asocia a riesgo elevado de esofagitis radica (21).

Para explorar la eficacia y la toxicidad del tratamiento concomitante radioquimioterápico con protonterapia, se ha desarrollado el ensayo aleatorizado fase III RTOG 1308 en carcinoma pulmonar no microcítico de estadios II y III inoperables, que compara 70 Gy con fotones frente a 70 Gy con protones utilizando quimioterapia concomitante basada en platinos.

CÁNCER GASTROINTESTINAL

El tratamiento radioterápico preoperatorio del cáncer de recto localmente avanzado se puede administrar como ciclo largo o ciclo corto, con o sin quimioterapia. Un metaanálisis publicado en 2019 (22) incluyó 16 estudios con 2773 pacientes y comparó ambos protocolos. En el análisis de la toxicidad grave tardía, se incluyeron cuatro estudios con un total de 792 pacientes, y no se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos (RR = 1,10; IC 95%, 0,37-3,26, p = 0,01).

La escalada de dosis de irradiación puede incrementar la tasa de respuestas del tratamiento radioquimioterápico neoadyuvante de los tumores rectales. Esta escalada de dosis puede administrarse mediante radioterapia externa, terapia de contacto y braquiterapia de baja o alta tasa de dosis. En 2018 se publicó una revisión sistemática que incluía 38 estudios con 3682 pacientes (23). Se analizó la toxicidad aguda y tardía de las diferentes modalidades de tratamiento y los resultados mostraron que la terapia de contacto produce toxicidad rectal aguda y tardía de grado ≥ 3 en el 2,9% de los pacientes, mientras que la braquiterapia causó toxicidad rectal en el 6,3% de los pacientes y toxicidad urinaria grado 3 en un paciente.

La radioquimioterapia es el tratamiento de elección en los tumores de canal anal. Una revisión sistemática publicada en 2018 (24) incluyó 130 artículos. Se encontró una incidencia de toxicidad tardía GI del 7-64,5%, con toxicidades de grado ≥ 3 del 33%. Las toxicidades tardías más frecuentes fueron la incontinencia fecal (44%), diarrea (26,7%) y ulceración (22,6%). Estos síntomas impactaron significativamente en cuestionarios específicos de calidad de vida, como el QLQ-CR29, QLQ-C30 y QLQ-CR38.

Una revisión Cochrane publicada en 2018 (25) analizó las intervenciones –farmacológicas o no– que redujeron los efectos secundarios GI agudos y tardíos de la irradiación pélvica en tumores pélvicos primarios. Se incluyeron 92 ensayos controlados aleatorizados con

más de 10000 pacientes. Los resultados indicaron que la IMRT frente a RTE3D puede reducir la toxicidad tardía GI ≥ 2 (RR 0,37; IC 95%, 0,21-0,65), pero con baja evidencia.

RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA CRANEAL Y EXTRACRANEAL (SBRT)

La toxicidad esofágica es uno de los aspectos a considerar en el tratamiento con SBRT pulmonar. En 2018 se publicó un estudio prospectivo que incluía a 632 pacientes afectados de tumores pulmonares primarios y metastáticos tratados con tres esquemas de HipoF (54 Gy en 3 sesiones, 48 Gy en 4 sesiones y 60 Gy en 8 sesiones). La mediana de seguimiento fue de 20,8 meses. La toxicidad esofágica aguda o tardía de grado > 1 fue del 3,3%. La dosis media esofágica fue de 11,8 Gy (0,2-48,2 Gy), 10,34 Gy (0,17-44,5 Gy) y 9,63 Gy (0,08-43 Gy) para Dmax, D1 cc y D2 cc, respectivamente. Un riesgo de toxicidad esofágica del 15% se asoció con una dosis equivalente a 2 Gy de un Dmax 141,6 Gy, D1cc 123,61 Gy y D2cc 117,6 Gy. Se sugiere que las dosis de tolerancia esofágica a la SBRT podran ser mayores que las utilizadas en la actualidad (26).

No están bien establecidos los parámetros dosimétricos predictores de toxicidad tardía en los carcinomas hepatocelulares tratados con SBRT. Se han postulado varios parámetros de posible deterioro de la función hepática a los 3 meses tras el tratamiento con SBRT (27): los valores basales de la escala Child-Pugh, la dosis media hepática, valor basal de plaquetas, D800 cc (dosis recibida por 800 cc de hígado), Veff (volumen efectivo hepático) y la trombosis venosa portal.

La radiocirugía espinal (RCE) es una técnica emergente en el tratamiento de las metastásis espinales, tanto en el tratamiento primario como en la reirradiacion. Un estudio retrospectivo con 562 pacientes analiza la toxicidad tardía a 5 y 10 años en pacientes tratados con RCE (12-24Gy) en un 56% de pacientes que recibieron tratamiento de reirradiacion con RCE. Se concluye que el riesgo de toxicidad tardía se incrementa con la dosis acumulativa efectiva biológica (DEB) > 200 Gy y con DEB en un punto > 110 Gy en médula espinal o cauda equina (28).

La neuropatía óptica radioinducida es un efecto secundario tardo poco frecuente, pero grave. Una reciente revisión de 34 estudios que incluyó 1578 pacientes analizó los predictores dosimétricos y clínicos de neuropatía óptica inducida por radiación tras dosis única de RC o RC hipofraccionada. En pacientes sin irradiación previa, el riesgo fue < 1% si la dosis máxima en la vía óptica es < 10 Gy en 1 sesión, 20 Gy en 3 sesiones y 25 Gy en 5 sesiones (29).

La SBRT, las terapias dirigidas y la inmunoterapia juegan un papel importante en el tratamiento de la enfer-

medad metastásica. En 2017 se publicó una revisión sistemática (30) que analizó la toxicidad grave tras la concurrencia de dichos tratamientos. La tolerancia fue buena en los tratamientos de RC craneal, excepto en la combinación con los inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib). También se apreció, aunque los datos son más limitados, un riesgo aumentado de toxicidad en la combinación de SBRT con inhibidores de EGFR tirosina quinasa y bevacizumab.

CÁNCER DE PRÓSTATA

En 2016 se publicó en NEJM un estudio que incluyó 1643 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado. Se aleatorizaron a monitorización activa, cirugía o radioterapia. El protocolo radioterápico incluyó bloqueo hormonal neoadyuvante durante 3-6 meses y RTE 3D hasta administrar 74 Gy con FC. Con una mediana de seguimiento de 10 años, no hubo diferencias significativas en la mortalidad específica por cáncer de próstata entre los tres grupos (1,5 muertes / 1000 personas-año; IC 95%, 0,7-3,0 en el grupo de monitorización activa; 0,9, IC 95%, 0,4-2,2 en el de cirugía y 0,7, IC 95%, 0,3-2,0 en el de radioterapia; $p = 0,48$ para la comparación global) y no se objetivó aumento de mortalidad debido a segundos tumores radioinducidos (31).

La escalada de dosis en cáncer de próstata ha mostrado beneficio en el control de la enfermedad. En 2012 se publicó un metaanálisis (32) que incluía 35 estudios aleatorizados con 11835 pacientes. Se analizó el impacto de la escalada de dosis de irradiación en la toxicidad tardía. La toxicidad moderada tardía GI fue del 15% y genitourinaria (GU), del 17%. La toxicidad severa tardía GI fue del 2% y GU, del 3%. El incremento de 8-10 Gy supuso un aumento de la toxicidad tardía GI moderada (OR = 1,63, IC 95%, 1,44-1,82; $p < 0,001$) y severa (OR = 2,03, IC 95%, 1,64-2,44, $p < 0,001$). En las 17 series en las que se utilizó una dosis de 74 Gy o mayor, el uso de IMRT o protones se asoció con una disminución de la toxicidad severa tardía GI.

Existen varios estudios que sugieren que la radioterapia prostática hipofraccionada (RPHF) permite administrar una dosis biológica superior en un tiempo más corto sin incrementar la toxicidad GI ni GU respecto a la realizada con fraccionamiento convencional (RPNF). En 2018 se publicó un metaanálisis (33) que analiza las toxicidades GI y GU en 7317 pacientes de nueve estudios tratados con RPHF (2,4-3,4 Gy/día) y RPNF (1,8-2Gy/día). Siete estudios no muestran diferencias en la toxicidad GU tardía (28,7 frente a 28%; IC 95%, -0,04-0,03, $p = ,67$). Ocho estudios muestran que no hubo diferencias significativas en la toxicidad GI a 12 meses o más (12,9 RPHF frente a 16,2% RPNF; IC 95%, -0,04-0,02, $p = ,41$). Se concluye que la toxicidad aguda y tardía GU fue similar en ambos esquemas de tratamiento, mientras

que la RPHF presentó mayor toxicidad aguda GI, pero similar toxicidad tardía GI en ambos esquemas.

En 2016 se publicó el estudio aleatorizado de fase III HYPRO, que incluyó 820 pacientes afectados de cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto. Se comparó la aparición de toxicidad tardía con FC (39 sesiones de 2 Gy en 8 semanas) frente a HipoF (19 sesiones de 3,4 Gy en 6,5 semanas). La mediana de seguimiento fue de 60 meses. La toxicidad tardía GU de grado ≥ 3 fue superior en el brazo de HipoF respecto al FC (19%, IC 95%, 15,2-23,2 frente a 12,9%, IC 95%, 9,7-16,7, $p = 0,021$), pero no hubo diferencias significativas en la toxicidad tardía GI ≥ 3 (2,6%, IC 95%, 1,2-4,7 en FC frente a 3,3%, IC 95%, 1,7-5,6 en el HipoF, $p = 0,55$) (34).

Un abordaje novedoso es el tratamiento radical con HipoF extremo mediante SBRT. Un artículo publicado en 2017 (35) identificó a 4962 pacientes tratados en Estados Unidos entre 2004 y 2012 con esta técnica, de los que el 42% tenía enfermedad de bajo riesgo y el 44,4% tenía enfermedad de riesgo intermedio. El fraccionamiento más utilizado fue de 725 cGy en 5 fracciones (49,6%), seguido de 700 cGy en 5 fracciones (21,3%). Necesitamos más datos a largo plazo sobre la eficacia y toxicidad de este tratamiento.

La toxicidad rectal tardía puede manifestarse como urgencia, sangrado o incontinencia. En 2014 se publicó un estudio (36) que incluyó a 637 pacientes tratados con IMRT con intención radical (78 Gy), adyuvante (74 Gy) o de rescate (76 Gy). La probabilidad a 5 años de estar libre de toxicidad rectal grado ≥ 2 fue del 88,8% (IC 95%, 85,8-91,1%). El volumen rectal ≥ 70 Gy (R70) no se correlacionó con toxicidad rectal tardía. Se establecieron los siguientes parámetros dosimétricos de toxicidad rectal grado ≥ 2 : R40 < 64-35%, R50 < 52-22%, R60 < 38-14% y R65 < 5%. Una aproximación para disminuir la dosis rectal es aumentar el espacio entre el recto y la próstata. Se han utilizado varios métodos para producir dicha separación, como la inyección de colágeno o ácido hialurónico, el uso de balones rectales biodegradables (37) o la inserción transperineal de hidrogeles (38).

Se han publicado diferentes estudios y metaanálisis orientados a identificar variantes genéticas asociadas a toxicidad tardía tras el tratamiento radioterápico del cáncer de próstata. En 2014 se publicó un estudio que incluyó 607 pacientes y que concluyó que una variante alélica de FASL confiere efecto protector de la toxicidad severa tardía GI y GU (39). En 2016 se publicó un metaanálisis (40) con 1564 pacientes que identificó polimorfismos genéticos asociados a toxicidad tardía, fundamentalmente GU.

En 2018 se publicó un metaanálisis (41) que incluía estudios aleatorizados que comparaban la sobreimpresión con braquiterapia frente a radioterapia externa en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto. La toxicidad tardía GU grado ≥ 3

fue mayor en los pacientes que recibieron braquiterapia (RR: 2,19, IC 95%, 0,76-6,30, $p = 0,15$) y también la toxicidad tardía GI (RR: 1,85, IC 95%, 1,00-3,41, $p = 0,05$).

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

El tratamiento radioquimioterápico puede suponer complicaciones tardías en forma de, entre otras, alteraciones en la deglución, hipotiroidismo, xerostomía, ototoxicidad y osteoradionecrosis (ORN).

En 2012 fue publicado el estudio de fase III GORTEC 99-02 (42) que incluyó 840 pacientes afectados de carcinomas de cabeza y cuello de estadios III y IV no metastásicos que se aleatorizaron en tres brazos: quimiorradioterapia con FC (70 Gy en 7 semanas con 3 ciclos de carboplatino-5FU), quimiorradioterapia con FA (70 Gy en 6 semanas con 2 ciclos de carboplatino-5FU) y FA exclusivo (64,8 Gy a 1,8 Gy, dos sesiones al día en 3,5 semanas). La mediana de seguimiento fue de 5,2 años. La necesidad de sonda nasogástrica o gastrostomía en los 5 años tras el tratamiento fue mayor en el grupo de FA exclusivo que en el de quimiorradioterapia FC ($p = 0,027$). No hubo diferencias significativas entre los tres grupos en la aparición de toxicidades tardías a nivel de mucosa y laringe, así como tampoco en la aparición de xerostomía y fibrosis subcutánea.

El resultado actualizado del metaanálisis MARCH, publicado en 2017 (43), incluyó 11969 pacientes tratados en 34 ensayos. Se comparó FC con FA. La mediana actualizada de seguimiento fue 7,9 años y de 10,4 años en los 15 ensayos incluidos previamente. Se compararon las toxicidades tardías sin encontrar diferencias significativas. La xerostomía tardía de grado 2-3 fue del 51,3% frente al 51% (OR 1,01; IC 95%, 0,88-1,14, $p = 0,94$). La toxicidad mucosa de grado 3-4 fue del 14,5% frente al 13,4% (OR 1,10; IC 95%, 0,87-1,40, $p = 0,41$). La fibrosis cervical de grado 3-4 fue del 7,6% frente al 6,9% (OR 1,13; IC 95%, 0,92-1,39, $p = 0,23$).

Existen diferentes metaanálisis que analizan la toxicidad tardía severa en pacientes tratados con radioquimioterapia concomitante frente a radioterapia exclusiva. Uno de ellos se publicó en 2015 (44) e incluyó 1102 pacientes de 5 ensayos prospectivos aleatorizados en pacientes diagnosticados de carcinoma nasofaríngeo. Los resultados de este estudio muestran una incidencia de toxicidad severa tardía en el tratamiento combinado del 30,7% (IC 95%, 18-47,2%) frente al 21,7% (IC 95%, 13,3-33,4%) en el grupo de radioterapia exclusiva (RR = 1,349, IC 95%, 1,10-1,64, $p = 0,005$).

La IMRT es una tecnología ampliamente implementada en los tumores de cabeza y cuello. El estudio de fase III COSTAR (45) analizó el impacto de la IMRT en reducir la dosis en la cóclea y en la mejora de la audición respecto a la RTE 3D. Se incluyeron 110 pacientes. La dosis media en la cóclea ipsilateral fue de 56,2 Gy con RTE 3D

y de 35,7 Gy con IMRT ($p < 0,0001$). A los 12 meses de seguimiento, el 39% de los pacientes tratados con RTE 3 D presentaron pérdida de audición > 10 dB frente al 36% en los tratados con IMRT ($p = 0,81$).

Se han realizado diferentes estudios aleatorizados que analizan la reducción de la xerostomía con IMRT respecto a la RTE3D. En 2011 se publicó el estudio de fase III PARSPORT (46), que aleatorizó a 94 pacientes afectados de carcinoma epidermoide faríngeo T1-4N0-3M0 a recibir RTE3D frente a IMRT. La dosis administrada fue de 60-65 Gy con FC. La mediana de seguimiento fue de 44 meses. La xerostomía a los 24 meses grado ≥ 2 fue menos frecuente con IMRT que con RTE3D (29%; IC 95%, 14-48 frente a 83%; IC 95%, 63-95; $p < 0,0001$). La recuperación de la secreción salivar a los 12 y 24 meses también fue mayor en el brazo de IMRT.

Uno de los efectos secundarios tardíos que mayor impacto tiene en la calidad de vida es la disfagia. Se han sugerido factores predisponentes para el desarrollo de disfagia, tales como la quimioterapia concurrente, los fraccionamientos acelerados y la dosis media $> 52-55$ Gy en los músculos constrictores de la faringe. Se ha diseñado el estudio aleatorizado de fase III DARS en pacientes diagnosticados de carcinoma faríngeo T1-4N0-3M0 con el objetivo de analizar si la reducción de dosis en los músculos constrictores de la faringe influye en la aparición de disfagia (47).

En 2017 se publicó un estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado con 200 pacientes que investigó el impacto en la toxicidad tardía y el control local de la reducción de dosis de irradiación en los niveles ganglionares electivos. La prescripción en el brazo estándar fue de 50 Gy con FC y de 40 Gy en el brazo experimental con idéntico fraccionamiento. Tanto la disfagia a los 6 meses como la toxicidad \geq grado 1 en la glándula salival a los 6 meses ($p = 0,01$) y 18 meses ($p = 0,03$) fueron menores en el brazo experimental (48).

Un estudio retrospectivo que incluyó 198 pacientes afectados de carcinoma de cavidad oral y de orofaringe concluyó que la cirugía mandibular ($p = 0,001$) y la dosis biológica efectiva en mandíbula $\geq 102,6$ Gy ($p = 0,008$) incrementaron el riesgo de ORN mandibular (49).

La toxicidad tardía se ha analizado también en los estadios precoces del cáncer laríngeo. Un estudio retrospectivo (50) con 112 pacientes diagnosticados de carcinoma glótico T2 se publicó en 2017. El tratamiento radioterápico consistió en HipoF hasta una dosis de 52,5 Gy con fraccionamiento de 3,28 Gy/sesión en un total de 22 días. La toxicidad severa tardía ocurrió en el 1,8% de los pacientes.

La radioterapia guiada por imagen (IGRT) consiste en el uso de la imagen inmediatamente antes o durante el tratamiento, lo cual es especialmente importante en los tumores de cabeza y cuello. La radioterapia adaptativa es una evolución de la IGRT que consiste en una modificación anatómica y dosimétrica del plan de tratamiento a lo

largo del tratamiento radioterápico, lo que puede ayudar a disminuir la toxicidad aguda y tardía.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Una actualización reciente de los tratamientos que actúan sobre el daño producido por la radioterapia los clasifica en tres categorías: preventivos, los que mitigan el daño del tratamiento radioterápico en los tejidos sanos y, en tercer lugar, los que tratan el daño establecido para disminuir el impacto clínico o prevenir su progresión (51).

Se han utilizado numerosas estrategias para manejar las complicaciones tardías del tratamiento radioterápico, con resultados prometedores en estudios de fases I-II, pero con escasos resultados en los estudios de fase III.

Entre los mecanismos que producen la toxicidad por radioterapia se incluyen: la producción de radicales libres, la activación de cascadas inflamatorias y la disfunción endotelial vascular. Existen diferentes fármacos que actúan sobre los distintos mecanismos de toxicidad por irradiación. A continuación se revisarán algunas de las opciones de prevención y tratamiento existentes.

AGENTES QUE ACTÚAN SOBRE LA PRODUCCIÓN DE RADICALES LIBRES

Las enzimas intracelulares, como la superóxido-dismutasa y los antioxidantes, absorben los radicales libres.

Amifostina

Una revisión sistemática que incluye 30 estudios aleatorizados y no aleatorizados concluye que la amifostina no tiene la suficiente evidencia en la prevención o tratamiento de la mucositis oral (52).

En 2008 se publicó un documento de ASCO que recomendó que la amifostina “pueda considerarse” para reducir la xerostomía aguda y tardía tras tratamiento radioterápico del cáncer de cabeza y cuello (53). En este mismo documento no se recomienda para la prevención de la esofagitis durante el tratamiento radioquimioterápico del cáncer de pulmón no microcítico.

En 2014 se publicó un metaanálisis basado en ensayos controlados aleatorizados sobre el efecto de la amifostina. Se incluyeron 1167 pacientes irradiados por cáncer de cabeza y cuello (54). Los datos agrupados mostraron que el uso de amifostina redujo significativamente el riesgo de desarrollar mucositis de grado 3-4 (RR 0,72; IC 95%, 0,54-0,95; $p < 0,00001$), xerostomía tardía (RR 0,60; IC 95%, 0,49-0,74; $p < 0,00001$) y disfagia grado de 3-4 (RR 0,39; IC 95%, 0,17-0,92, $p = 0,03$). Sin embargo, el análisis de subgrupos demostró que no hay una reducción

estadísticamente significativa de la mucositis de grado 3-4 (RR 0,97; IC 95%, 0,74-1,26; $p = 0,80$), xerostomía tardía (RR 0,40; IC 95%, 0,13-1,24; $p = 0,11$) y disfagia de grado 3-4 (RR 0,23; IC 95%, 0,01-4,78; $p = 0,35$) en los pacientes tratados con radioquimioterapia concomitante.

El estudio RTOG 98-01, publicado en 2005 (55), aleatorizó 243 pacientes afectados de carcinoma de pulmón no microcítico localmente avanzado, sometidos a quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia hiperfraccionada (69,6 Gy), a recibir amifostina intravenosa frente a no tratamiento durante la quimiorradioterapia. La esofagitis aguda de grado ≥ 3 no fue significativamente diferente entre ambos grupos (30% con amifostina frente a 34% sin amifostina, $p = ,9$). La neumonitis crónica de grado ≥ 3 fue menor en el grupo de amifostina (8% frente a 17%), pero sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa.

Asimismo, no está claro el papel de la amifostina como radioprotector en los tratamientos pélvicos. En 2006 se publicó un metaanálisis de 14 estudios que incluyeron 1451 pacientes tratados con amifostina. El uso de amifostina redujo el riesgo de desarrollar cistitis (OR 0,17; IC 0,09-0,32, $p < 0,00001$) (56). Sin embargo, el estudio RTOG 01-16, publicado en 2011 (57), evaluó la radioterapia pélvica en pacientes con cáncer de cérvix y no objetivó reducción de la toxicidad aguda en las pacientes tratadas con amifostina.

Antioxidantes

Los antioxidantes neutralizan los radicales libres de oxígeno, pero las dudas sobre su influencia en el control tumoral han limitado su utilización en la práctica clínica.

En 2005 se publicó un estudio aleatorizado con 540 pacientes afectados de cáncer de cabeza y cuello. Un brazo recibió vitamina E durante el tratamiento radioterápico y 3 años después, mientras que el otro brazo recibió placebo. La toxicidad aguda G3-4 fue menor en el brazo de tratamiento (OR 0,72; IC 95%, 0,52-1,02), pero el control local fue menor (HR 1,37; IC 95%, 0,93-2,02) (58).

Otro estudio aleatorizado que incluyó 54 pacientes publicado en 2004 evaluó la vitamina E en la mucositis radioinducida en los tumores de cabeza y cuello (59). La mucositis sintomática apareció en el 21,6% de los pacientes que recibieron vitamina E y en el 33,5% de los que recibieron placebo ($p = ,038$).

Superóxido dismutasa (SOD)

La orgoteína mostró resultados prometedores en la prevención y tratamiento de la fibrosis radioinducida tardía, pero se necesita su evaluación en estudios aleato-

rizados, ya que, por el momento, la evidencia disponible es escasa.

AGENTES QUE ACTÚAN SOBRE LAS VÍAS INFLAMATORIAS

El tratamiento radioterápico induce la liberación de diversas citoquinas, como TGF- β . Esta citoquina es proinflamatoria, facilita el desarrollo de fibrosis y su elevación persistente tras irradiación torácica se ha asociado con riesgo de neumonitis. Se han desarrollado diversas estrategias frente a TGF- β y otras citoquinas.

Estatinas

Las estatinas reducen los niveles de TNF α y TGF β . También actúan sobre la disfunción endotelial inducida por radiación.

Los estudios clínicos presentan resultados contradictorios. Un estudio prospectivo no aleatorizado evaluó la utilización de lovastatina en la disminución de toxicidad rectal tardía en 53 pacientes irradiados por cáncer de próstata con radioterapia externa, braquiterapia o combinación de ambas. El 38% de los pacientes presentaron toxicidad rectal grado ≥ 2 a los 2 años de seguimiento, por lo que se concluye que la lovastatina no fue eficaz (60). En 2012 se publicó un estudio retrospectivo que incluyó a 237 pacientes tratados con estatinas y modificadores del sistema renina-angiotensina durante la irradiación pélvica. El uso de estatinas ($p = 0,04$) y su combinación con los modificadores ($p = 0,008$) se asociaron con una disminución de la toxicidad GI aguda y crónica (61).

Modificadores del sistema renina-angiotensina

El protocolo RTOG 01-23(62) aleatorizó a 33 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón microcítico y no microcítico tratados con irradiación torácica a recibir captopril o placebo. La toxicidad pulmonar crónica grado ≥ 2 fue del 14% en el brazo de captopril y del 23% en el de placebo, pero no se alcanzó significación estadística.

Otro estudio publicado en 2012 aleatorizó a 55 pacientes sometidos a irradiación corporal total (14 Gy en 9 sesiones en un total de 3 días) a recibir captopril o placebo. A los 4 años de seguimiento, el grupo de captopril presentó menor fallo renal crónico (11% frente a 17%), pero no se alcanzó significación estadística ($p > 0,2$) (63).

Corticosteroides

En 2013 se publicó un estudio aleatorizado (64) que incluyó a 102 pacientes sometidas a irradiación mamaria (50 Gy con fraccionamiento de 2 Gy/día) tras cirugía

conservadora o mastectomía a recibir crema esteroidea o crema emoliente. Las pacientes tratadas con crema esteroidea presentaron menor dermatitis aguda ($p = 0,05$), fundamentalmente las mastectomizadas y las que recibieron irradiación axilo-supraclavicular.

Probióticos

La revisión Cochrane publicada en 2018 (25) analiza, entre otros, el papel de los probióticos profilácticos en la incidencia y gravedad de la toxicidad GI en 923 pacientes sometidos a irradiación pélvica. Los resultados indicaron que los probióticos pueden reducir la diarrea aguda grado ≥ 2 (RR 0,43; IC 95%, 0,22-0,82; I 2 = 91%).

AGENTES QUE ACTÚAN SOBRE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL VASCULAR

El tratamiento radioterápico produce daño endotelial, lo que origina disminución del calibre de la microcirculación e hipoxia en los tejidos irradiados. Esta hipoxia estimula el desarrollo de complicaciones tardías, como la necrosis y la fibrosis.

Oxígeno hiperbárico

Una revisión sistemática (65) que incluyó a 753 pacientes incluidos en 14 ensayos concluyó que el oxígeno hiperbárico es eficaz en pacientes con ORN del área de cabeza y cuello (RR 1,3; IC 95%, 1,1-1,6, $p = 0,003$). También se mostró eficaz en la proctitis rádica (RR 1,72; IC 95%, 1,2-2,9; $p = 0,04$). Asimismo, redujo la incidencia de ORN tras extracción dental en un área irradiada (RR 1,4; IC 95%, 1-1,7; $p = 0,009$).

Pentoxifilina

En 2018 se publicó una revisión sistemática que incluyó 10 series con 344 pacientes afectados de ORN-mandibular (66). El objetivo era evaluar el beneficio del tratamiento combinado con pentoxifilina + tocoferol \pm clodronato. Se concluye que la combinación era beneficiosa, aunque la evidencia es escasa, ya que la mayoría de las series son de casos y retrospectivas.

La combinación de pentoxifilina y vitamina E se ha utilizado en el tratamiento o prevención de la fibrosis radioinducida. En 2005 se publicó un estudio de fase II que incluyó 34 pacientes con fibrosis superficial radioinducida tratados con pentoxifilina y vitamina E. En los pacientes que recibieron el tratamiento durante 3 meses, la superficie media de la lesión disminuyó de 112 a 65 cm 2 ($p < 0,001$). En los 21 pacientes que recibieron

el tratamiento durante 6 meses, la superficie disminuyó de 80 a 27 cm² ($p < 0,001$) (67).

La pentoxifilina también se ha analizado como agente preventivo de la fibrosis mamaria. El estudio de Jacobson (68) aleatorizó a 53 pacientes irradiadas por cáncer de mama (50 Gy en mama seguido de sobreimpresión de 10 Gy) a recibir pentoxifilina y vitamina E durante 6 meses frente a no tratamiento. Se objetivó que la fibrosis mamaria fue menor en el brazo de tratamiento ($p = 0,478$).

Se ha estudiado también como agente preventivo de la toxicidad pulmonar radioinducida. Un estudio publicado en 2007 (69) aleatorizó a 91 pacientes afectados de carcinoma pulmonar tratados con irradiación torácica a recibir pentoxifilina y tocoferol frente a no tratamiento. La mediana de seguimiento fue de 13 meses. La toxicidad pulmonar radioinducida fue más frecuente en el grupo control en todas las fases (aguda, $p = 0,042$; subaguda, $p = 0,0001$; crónica, $p = 0,256$).

Bevacizumab

El bevacizumab es un posible tratamiento de la radionecrosis cerebral, como señala una reciente revisión publicada en 2019 (70) que incluye 11 series con 279 pacientes, pero la mayoría de las series incluyen pocos pacientes y son de casos, por lo que necesitamos mayor evidencia clínica de la indicación.

AGENTES QUE ACTÚAN SOBRE LAS FUNCIONES DE LOS ÓRGANOS

Estos tratamientos minimizan la sintomatología clínica al actuar sobre las funciones órgano-específicas.

Función salivar

La pilocarpina, el betanecol y el cevimeline son agonistas colinérgicos que estimulan la producción salivar. Un metaanálisis fue publicado en 2016 con el objetivo de evaluar la eficacia preventiva de la administración concomitante de pilocarpina durante el tratamiento radioterápico de los tumores de cabeza y cuello. Se incluyeron seis estudios prospectivos aleatorizados con un total de 369 pacientes en el grupo de pilocarpina y 367 en el grupo control. Se concluyó que la administración de pilocarpina no redujo la xerostomía aguda, pero mejoró la xerostomía a los 6 meses tras el tratamiento radioterápico (71).

En 2017 se publicó una revisión sistemática (72) del manejo farmacológico para la prevención de la disfunción radioinducida de la glándula salival. Se incluyeron 39 estudios controlados aleatorizados con 3520 pacien-

tes. Se concluye que no hay evidencia suficiente para la indicación del betanecol u otros fármacos.

Función cognitiva

La radioterapia cerebral puede producir deterioro cognitivo. Se ha evaluado el papel de la memantina en la prevención de dicho deterioro. El protocolo RTOG 06-14 (73) aleatorizó a 508 pacientes con metástasis cerebrales tratados con irradiación holocraneal (37,5 Gy a 2,5 Gy/día) a recibir memantina o placebo durante 24 semanas. La mitad de los pacientes recibieron quimioterapia previamente a la irradiación. El brazo de memantina presentó beneficio tanto en la memoria diferida a las 24 semanas ($p = 0,0149$) como en el intervalo al deterioro cognitivo (53,8% frente a 64,9%; HR 0,78; IC 95%, 0,62-0,99, $p = ,01$). En la actualidad hay dos ensayos clínicos que investigan los efectos de la memantina en la función cognitiva: uno de fase II-III en pacientes irradiados por tumores de cabeza y cuello (NCT03342443) y uno de fase III en pacientes con irradiación cerebral (NCT02360215).

Los tratamientos para el deterioro cognitivo establecido presentan resultados contradictorios. En 2015 se publicó un estudio de fase III que aleatorizó a 198 pacientes afectados de tumores cerebrales primarios y metastásicos tratados con irradiación a recibir placebo o donepezil durante 24 semanas. El brazo de donepezil presentó beneficio en algunos parámetros, como la memoria (10,9 para donepezil frente a 10,3 para placebo, $p = 0,027$), pero no hubo diferencias en otros (74). El metilfenidato y el armodafinil también se han evaluado en el tratamiento de dicho deterioro.

Cuidados de apoyo

La epitelitis puede ser una complicación de los tratamientos radioterápicos. Existe un gran número de estudios clínicos, pero muy pocos aleatorizados que nos proporcionen evidencias sólidas sobre la efectividad de la prevención y del tratamiento de la epitelitis. En 2012 se publicó un metaanálisis (75) de estudios aleatorizados que analizaron el impacto del uso de desodorantes en el tratamiento radioterápico del cáncer de mama. Los resultados no identifican asociación del uso del desodorante con la aparición de toxicidad tardía (RR 1,01; IC 95%, 0,82-1,25, $p = 0,44$).

Función sexual

En 2011 se publicó el estudio aleatorizado RTOG 0215 (76), que incluyó 61 pacientes afectados de cáncer prostático con disfunción eréctil tras tratamiento radio-

terápico y privación androgénica. Se aleatorizaron a 12 semanas de tratamiento con sildenafil o placebo seguido de 1 semana sin tratamiento y posteriormente 12 semanas de alternancia. El sildenafil fue efectivo ($p = 0,009$), con una diferencia en las probabilidades de respuesta eréctil de 0,17 (IC 95%, 0,06-0,29) en los pacientes que recibieron terapia androgénica de duración inferior a 4 meses. Pero solo el 21% de los pacientes mejoró durante el sildenafil, pero no durante la fase de placebo.

El tadalafilo se ha utilizado en la prevención de la disfunción eréctil tras tratamiento radioterápico del cáncer de próstata. En 2014 se publicó el estudio aleatorizado RTOG 0831 (77), que incluyó a 242 pacientes afectados de cáncer de próstata con función eréctil conservada. Se aleatorizó a tadalafilo diario o placebo durante 24 semanas comenzando con la irradiación externa (63%) o braquiterapia (37%). El 79% de los pacientes que recibió tadalafilo mantuvo la función eréctil entre las semanas 28 y 30, mientras que en el grupo de placebo la mantuvieron el 74% ($p = ,49$). Tampoco se observaron diferencias significativas al año de seguimiento (72% frente a 71%, $p = ,93$). Se concluyó que la administración de tadalafilo no previene la disfunción eréctil.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática (78) de los tratamientos utilizados en la disfunción eréctil provocada por la radioterapia y el bloque hormonal. Se identificaron 19 series (ocho aleatorizadas, tres revisiones sistemáticas y ocho series de casos). Aunque la evidencia es de baja calidad, los resultados sugieren el beneficio del uso precoz de los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa.

CORRESPONDENCIA:

Fernando Puebla
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: ferpuebla@hotmail.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22.
2. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(Suppl. 3):3-9.
3. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 NCI, NIH, DHHS; May 29, 2009; NIH publication 09-7473. Available at: <https://wiki.nci.nih.gov/display/VKC/Common+Terminology+Criteria+for+Adverse+Events+FAQ> [accessed March 3,2018]
4. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al. Validity and reliability of the US National Cancer Institute's patient-reported out-

- comes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol* 2015;1:1051-9.
5. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for pediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol* 2016;17(3):287-98.
6. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al: subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1083-95.
7. Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, et al. Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey. *Cancer Sci* 2017;108(3):444-44.
8. Valle LF, Agarwal S, Bickel, et al. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Research and Treatment* 2017;162(3):409-17.
9. Hickey BE, James ML, Lehman M, et al. Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD003860.
10. Yang LV, Lin H, Wang CH, et al. A systematic review of clinical outcomes and radiotherapy-associated toxicity in multicatheter accelerated partial breast irradiation. *Medicine* 2019;98:6(e14407).
11. Cheng YJ, Nie XY, Wu SH, et al. Long-term cardiovascular risk after radiotherapy in women with breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2017;6(5).
12. Paul Wright G, Drinane JJ, Sobel HL, et al. Left-sided breast irradiation does not result in increased long-term cardiac-related mortality among women treated with breast conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2016;23(4):1117-22.
13. Chang-Claude J, Ambrosone CB, Lilla C, et al. Genetic polymorphisms in DNA repair and damage response genes and late normal tissue complications of radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer* 2009;100:1680-6.
14. Azria D, Riou O, Castan F, et al. Radiation-induced CD8 T-lymphocyte apoptosis as a predictor of breast fibrosis after radiotherapy: results of the prospective multicenter French trial. *EBio Medicine* 2015;2(12):1965-73.
15. Werner-Wasik M, Paulus R, Curran WJ, et al. Acute esophagitis and late lung toxicity in concurrent chemoradiotherapy trials in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: analysis of the Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) database. *Clinical Lung Cancer* 2011;12(4):245-51.
16. Bradley J, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomized, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187-99.
17. Liu J, Cheng H, Zhang CH, et al. Meta-analysis of hypofractionated radiotherapy versus conventional radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10(6):6179-88.
18. Maugen A, Le Pechoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2788-97.
19. Palma DA, Senan S, Oberije C, et al. Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:690-6.
20. Yu Y, Li Y, Xu C, et al. Comparison of long course and short course preoperative radiotherapy in the treatment of locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2019;111(1):17-27.
21. Verrijssen AS, Opbroek T, Bellezo M, et al. A systematic review comparing radiation toxicity after various endorectal techniques. *Brachytherapy* 2019;1:71-86.
22. Pan YB, Maeda T, Wilson A, et al. Late gastrointestinal toxicity after radiotherapy for anal cancer: a systematic literature review. *Acta Oncol* 2018;57(11):1427-37.
23. Lawrie TA, Green JT, Beresford M, et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiothe-

- rapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD 012529.
24. Yau V, Lindsay P, Le L, et al. Low incidence of esophageal toxicity after lung stereotactic body radiation therapy: are current esophageal dose constraints too conservative? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101(3):574-80.
 25. Velec M, Haddad C, Craig T, et al. Predictors of liver toxicity following stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(5):939-46.
 26. Ling D, Flickinger J, Burton S, et al. Long-term outcomes after stereotactic radiosurgery for spine metastases: Radiation dose-response for late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101(3):602-9.
 27. Milano M, Grimm J, Soltys S, et al. Single and multi-fraction stereotactic radiosurgery dose tolerances of the optic pathways. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;1-13 [in press].
 28. Kroeze SG, Fritz C, Hoyer M, et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapies or immunotherapy: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017;53:25-37.
 29. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10 year-outcomes after monitoring, surgery or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415-24.
 30. Ohri N, Dicker A, Showalter T, et al. Late toxicity rates following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Can J Urol* 2012;19(4):6373-80.
 31. Carvalho IT, Baccaglini W, Claros OR, et al. Genitourinary and gastrointestinal toxicity among patients with localized prostate cancer treated with conventional versus moderately hypofractionated radiation therapy: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2018;57(8):1003-10.
 32. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomized, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2016;17(4):464-74.
 33. Weiner J, Schwartz D, Shao M, et al. Stereotactic radiotherapy of the prostate: fractionation and utilization in the United States. *Radiat Oncol J* 2017;35(2):137-43.
 34. Fonteyne V, Ost P, Vanpachtenbeke F, et al. Rectal toxicity after intensity modulated radiotherapy for prostate cancer: which rectal dose volume constraints should we use? *Radiother Oncol* 2014;113(3):398-403.
 35. Gez E, Cytron S, Yosef RB, et al. Application of an interstitial and biodegradable balloon system for prostate-rectum separation during prostate cancer radiotherapy: a prospective multi-center study. *Radiat Oncol* 2013;8(1):96.
 36. Whalley D, Hruby G, Alfieri F, et al. SpaceOAR hydrogel in dose-escalated prostate cancer radiotherapy: rectal dosimetry and late toxicity. *Clinical Oncology* 2016;28:e148-54.
 37. Thurner EM, Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, et al. Association of genetic variants in apoptosis genes FAS and FASL with radiation-induced late toxicity after prostate cancer radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie* 2014;190:304.
 38. Kerns SL, Dorling L, Fachal L, et al. Meta-analysis of genome wide association studies identifies genetic markers of late toxicity following radiotherapy for prostate cancer. *EBio Medicine* 2016(10):150-63.
 39. Cham Kee D, Gal J, Falk A, et al. Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Systematic review with meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treatment Reviews* 2018;70:265-71.
 40. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomized trial. *Lancet Oncol* 2012;13:145-53.
 41. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1221-37.
 42. Du C, Ying H, Kong F, et al. Concurrent chemoradiotherapy was associated with a higher severe late toxicity rate in nasopharyngeal carcinoma patients compared with radiotherapy alone: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Radiation Oncology* 2015;10:70.
 43. Nutting CM, Morden JP, Beasley M, et al. Results of a multicenter randomized controlled trial of cochlear-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy in patients with parotid cancer (COSTAR; CRUK/08/004). *Eur J Cancer* 2018;103:249-58.
 44. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):127-36.
 45. Petkar I, Rooney K, Roe J, et al. DARS: a phase III randomised multicenter study of dysphagia-optimised intensity-modulated radiotherapy (Do-IMRT) versus standard intensity-modulated radiotherapy (S-IMRT) in head and neck cancer. *BMC Cancer* 2016;16:770-80.
 46. Nevens D, Duprez F, Daisne JF, et al. Reduction of the dose of radiotherapy to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma: a randomized clinical trial. Effect on late toxicity and tumor control. *Radiation Oncology* 2017;122:171-7.
 47. Lee JJ, Koom WS, Lee CG, et al. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1084-91.
 48. Dixon LM, Douglas C, Shaukat SI, et al. Conventional fractionation should not be the standard of care for T2 glottic cancer. *Radiation Oncology* 2017;12:178-93.
 49. Kalman N, Zhao S, Anscher M, et al. Current status of targeted radioprotection and radiation injury mitigation and treatment agents: a critical review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(3):662-82.
 50. Nicolatou-Galitis O, Sari T, Bowen J, et al. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21:357-64.
 51. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical oncology 2008 Clinical Practice Guideline Update: Use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2008;27:127-45.
 52. Gu J, Zhu S, Li X, et al. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *PLOS ONE* 2014;9(5):e95968.
 53. Movsas B, Scott C, Langer C, et al. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: Radiation Therapy Oncology group trial 98-01. *J Clin Oncol* 2005;23:2145-54.
 54. Sasse AD, de Oliveira Clark LG, Sasse EC, et al. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: Results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:784-91.
 55. Small WJ, Winter K, Levenback C, et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin and amifostine for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: Results of arm II of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0116. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1266-75.
 56. Bairati I, Meyer F, Gelinat M, et al. Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:5805-13.
 57. Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, et al. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: A double-blind randomized trial. *Head Neck* 2004;26:313-21.
 58. Anscher MS, Chang MG, Moghanaki D, et al. A phase II study to prevent radiation-induced rectal injury with lovastatin. *Am J Clin Oncol* 2018;41:544-8.
 59. Wedlake LJ, Silia F, Benton B, et al. Evaluating the efficacy of statins and ACE-inhibitors in reducing gastrointestinal toxicity in patients receiving radiotherapy for pelvic malignancies. *Eur J Cancer* 2012;48:2117-24.

60. Small W Jr, James JL, Moore TD, et al. Utility of the ACE inhibitor captopril in mitigating radiation-associated pulmonary toxicity in lung cancer: Results from NRG Oncology RTOG 0123. *Am J Clin Oncol* 2018;41(4):396-401.
61. Cohen EP, Bedi M, Irving AA, et al. Mitigation of late renal and pulmonary injury after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:292-6.
62. Ulf E, Maroti M, Serup J, et al. A potent steroid cream is superior to emollients in reducing acute radiation dermatitis in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. A randomized study of betamethasone versus two moisturizing creams. *Radiother Oncol* 2013;108:287-92.
63. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD005005.
64. Martos-Fernández M, Sáez-Barba M, López-López J, et al. Pentoxifylline, tocopherol and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:431-9.
65. Haddad P, Kalaghci B, Amouzegar-Hashemi F. Pentoxifylline and vitamin E combination for superficial radiation-induced fibrosis: A phase II clinical trial. *Radiother Oncol* 2005;77:324-6.
66. Jacobson G, Bhatia S, Smith BJ, et al. Randomized trial of pentoxifylline and vitamin E vs standard follow-up after breast irradiation to prevent breast fibrosis, evaluated by tissue compliance meter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:604-8.
67. Misirlioglu CH, Demirkasimoglu T, Kucukplakci B, et al. Pentoxifylline and alpha-tocopherol in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with lung cancer. *Med Oncol* 2007;24:308-11.
68. Zhuang H, Shi S, Yuan Z, et al. Bevacizumab treatment for radiation brain necrosis: mechanism, efficacy and issues. *Molecular Cancer* 2019;18:21.
69. Yang WF, Liao GQ, Hakim SG, et al. Is pilocarpine effective in preventing radiation-induced xerostomia? A systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:503-11.
70. Riley P, Glenny AM, Hua F, et al. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD012744.
71. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013;15:1429-37.
72. Rapp SR, Case LD, Peiffer A, et al. Donepezil for irradiated brain tumor survivors: A phase III randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1653-9.
73. Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Deodorant use and the risk of skin toxicity in patients undergoing radiation therapy for breast cancer: A meta-analysis. *Radiother Oncol* 2012;105:378-9.
74. Watkins Bruner D, James JL, Bryan CJ, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled crossover trial of treating erectile dysfunction with sildenafil after radiotherapy and short-term androgen deprivation therapy: Results of RTOG 0215. *J Sex Med* 2011;8:1228-38.
75. Pisansky TM, Pugh SL, Greenberg RE, et al. Tadalafil for prevention of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: The Radiation Therapy Oncology Group 0831 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1300-7.
76. Doherty W, Bridge M. A systematic review of the role of penile rehabilitation in prostate cancer patients receiving radiotherapy and androgen deprivation therapy. *J Med Imaging Radiat Sci* 2019;50:171-8.